



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 61130239 A

(43) Date of publication of application: 18.06.1986

(51) Int. Cl. A61K 47/00
A61K 9/00, A61K 31/535
// C07D498/06
(C07D498/06, C07D221:00, C07D265:00)

(21) Application number: 59253597
(22) Date of filing: 30.11.1984

(71) Applicant: DAI ICHI SEIYAKU CO LTD
(72) Inventor: SAWADA MASAHIRO
KANEKO HIDEO
SUWA KANAME

(54) COMPLEX

(57) Abstract:

PURPOSE: A novel complex useful as a drug having high sustained releases effect of ofloxacin, showing no bitter taste, comprising a complex consisting of ofloxacin and a high polymer such as carboxylvinyl polymer, etc.

CONSTITUTION: A complex consisting of one or

more high polymer compounds selected from carboxy vinyl polymer, sodium polyacrylate, carrageenan, and xanthan gum, and 9-fluoro-3-methyl-10(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7 H-pyrido[1,2,3,de]-1,4-benzoxazine-6-carboxylic acid(ofloxacin). The powder x-ray diffraction pattern is completely different from that of ofloxacin, the complex has improved sustained release effect of main drug, and show no bitter taste of the main drug at all.

COPYRIGHT: (C)1986,JPO&Japio

COMPLEX

71(31)-17

Publication number: JP61130239 ✓
Publication date: 1986-06-18
Inventor: SAWADA MASAHIRO; KANEKO HIDEO;
SUWA KANAME
Applicant: DAIICHI SEIYAKU CO
Classification:
- international: A61K47/36; A61K9/00; A61K31/535;
A61K47/00; A61K47/32; C07D221/00;
C07D265/00; C07D498/06; A61K47/36;
A61K9/00; A61K31/535; A61K47/00;
A61K47/32; C07D221/00; C07D265/00;
C07D498/00; (IPC1-7): A61K9/00;
A61K31/535; A61K47/00; C07D221/00;
C07D265/00; C07D498/06
- European:
Application number: JP19840253597 19841130
Priority number(s): JP19840253597 19841130

Report a data error here

Abstract of JP61130239

PURPOSE:A novel complex useful as a drug having high substained releases effect of ofloxacin, showing no bitter taste, comprising a complex consisting of ofloxacin and a high polymer such as carboxylvinyl polymer, etc. **CONSTITUTION:**A complex consisting of one or more high polymer compounds selected from carboxy vinyl polymer, sodium polyacrylate, carrageenan, and xanthan gum, and 9-fluoro-3-methyl-10(4-methyl-1-piperaziny)-7-oxo-2,3-dihydro-7 H-pyrido[1,2,3,de]-1,4-benzoxazine-6-carboxylic acid(ofloxacin). The powder x-ray diffraction pattern is completely different from that of ofloxacin, the complex has improved substained release effect of main drug, and show no bitter taste of the main drug at all.

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-130239

⑪ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和61年(1986)6月18日

A 61 K 47/00
9/00
31/535
// C 07 D 498/06
(C 07 D 498/06
221:00
265:00)

6742-4C
6742-4C
7252-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑭ 発明の名称 複合体

⑮ 特 願 昭59-253597

⑯ 出 願 昭59(1984)11月30日

⑰ 発 明 者 澤 田 雅 裕 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究所内

⑱ 発 明 者 金 子 英 雄 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究所内

⑲ 発 明 者 諏 訪 要 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究所内

⑳ 出 願 人 第一製薬株式会社 東京都中央区日本橋3丁目14番10号

明 細 書

1. 発明の名称

複合体

2. 特許請求の範囲

カルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸ナトリウム、カラギーナン及びキサンタンガムよりなる群から選ばれる一種又は二種以上の高分子化合物と9-フルオロ-8-メチル-10-(4-メチル-1-ピペラジニル)-7-オキソ-2,3-ジヒドロ-7H-ピリド(1,2,3-de)-1,4-ベンズオキサジン-6-カルボン酸とからなる複合体

3. 発明の詳細な説明

本発明はカルボキシビニルポリマー(以下、CVP)、ポリアクリル酸ナトリウム、カラギーナン及びキサンタンガムよりなる群から選ばれる一種又は二種以上の高分子化合物と9-フルオロ-8-メチル-10-(4-メチル-1-ピペラジニル)-7-オキソ-2,3-ジヒドロ-7H-ピリド(1,2,3-de)-1,4-ベンズオキサジン-

6-カルボン酸(以下、オフロキサシン)とからなる複合体に関する。

<産業上の利用分野>

本発明の複合体は優れた徐放効果を有し医療上有用なものである。

<発明が解決しようとする問題点>

近年ドラッグデリバリーシステムの観点から徐放効果を有する製剤について種々研究されている。本発明者らはオフロキサシンについてかかる製剤を得るべく鋭意検討した結果、オフロキサシンと前記高分子化合物とからなる複合体が優れた徐放効果を示すことを見出し本発明を完成した。

<発明の構成>

本発明はCVP、ポリアクリル酸ナトリウム、カラギーナン及びキサンタンガムよりなる群から選ばれる一種又は二種以上の高分子化合物とオフロキサシンとからなる複合体に関するものである。

一般に高分子化合物については、分子量又は粘度等の相違により種々のものが存在する^{こと}がある。例えばCVPについては、粘度の相違により

種々のものが市販されており、具体例としてはカーボボール 934、カーボボール 941（以上、B. F. Goodrich Chemical 社製）、ハイビスワコー 103、ハイビスワコー 104（以上、和光純薬工業社製）、ジュンロン PW-110、ジュンロン PW-111（以上、日本純薬社製）等があげられる。更にポリアクリル酸ナトリウムについては分子量の相違により種々のものが市販されている。又、カラギーナンは天然の紅藻類から抽出された多糖類^糖であって原藻の種類、処理及び抽出方法により種々のものが市販されており、具体例としてはカラギニン CS-47、カラギニン CS-56（以上、三栄化学工業社製）等があげられる。以上のように前記高分子化合物には種々のものが存在することが知られているが、これらの使用については制限がなく、どれを用いても目的の本発明の複合体を製造することができる。

次に本発明の複合体の製造法を説明する。即ちオフロキサシン及び前記^記の高分子化合物の一種又は二種以上を水に加え、攪拌しながら塩酸、硫酸等

1まで、pH 4では約 4:1 まで、又 pH 5では約 5:1 まで変化しうる。

このようにして製造される本発明の複合体は通常の製剤技術を用いることにより錠剤、カプセル剤又は顆粒剤等の剤形にすることができる。

本発明の複合体について粉末 X 線回折実験を行うと、オフロキサシンの回折パターンと全く異なるパターンが得られること又、示差走査熱量測定を行うとオフロキサシンに特有の 260℃ 付近での吸熱及び発熱ピークが消失することからオフロキサシンと前記の高分子化合物とは全く新規な複合体を形成していることを確認した。

<発明の効果>

本発明の複合体は優れた主薬の徐放効果を有しており、又主薬が有する苦味を全く呈さず医薬として優れたものである。

<実施例>

本発明を更に実施例及び試験例により説明する。

実施例 1

オフロキサシン 10g を 0.01 N 塩酸 200 ml

の酸又は水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリを適宜加えて pH を約 2~7、好ましくは 3~5 に調整すると沈殿が生ずる。これを濾過又は遠心分離等の手段により分離し、次いで凍結乾燥等により乾燥させることにより本発明の複合体を得ることができる。本製造方法においては通常オフロキサシン 1 重量部に対して高分子化合物は約 1 重量部使用される。又、水の使用量は用いる高分子によって異なるが、後処理及び生成物におけるオフロキサシンと高分子化合物の組成比の面から通常オフロキサシン 1 重量部に対し約 10~約 200 重量部である。

生成した複合体におけるオフロキサシンと高分子化合物との組成比は、前記の製造工程において調整する pH 又は使用する高分子化合物とオフロキサシンとの混合比を変化させることにより変化しうる。例えば高分子化合物として CVP を使用した場合、調整する pH を 3 にすると組成比（オフロキサシン (g): CVP (g)）はオフロキサシンと CVP との混合比を変化させることにより約 3:

に溶解した。別に CVP（カーボボール 940、B. F. Goodrich Chemical 社製）10g を精製水 200 ml に溶解し高粘度水溶液とした。両水溶液を充分攪拌しながら混合し、これに 0.1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、水溶液の pH を 5.0 に調節した。更に 2 時間攪拌した後、水溶液中に生成した沈殿物を濾取し、常法に従って凍結乾燥した。得られた固形物を粉碎してオフロキサシンと CVP とからなる複合体の粉末を得た。

実施例 2

オフロキサシン 2g を 0.01 N 塩酸 200 ml に溶解した。別にカラギーナン（カラギニン CS-47、三栄化学工業社製）1g を精製水 50 ml に溶解し高粘度水溶液とした。両水溶液を充分攪拌しながら混合し、これに 0.1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて、水溶液の pH を 4.0 に調節した。2 時間攪拌した後、水溶液中に生成した沈殿物を濾取し、常法に従って凍結乾燥した。得られた固形物を粉碎してオフロキサシンとカラギーナンとからなる複合体の粉末を得た。

実施例 3

オフロキサシン 2 g を 0.01 N 塩酸 200 ml に溶解した。別にポリアクリル酸ナトリウム (アロンビス, 日本純薬社製) 1 g を精製水 50 ml に溶解し高粘度水溶液とした。両水溶液を充分攪拌しながら混合し、以下実施例 1 と同様に処理してオフロキサシンとポリアクリル酸ナトリウムとからなる複合体の粉末を得た。

実施例 4

オフロキサシン 2 g を 0.01 N 塩酸 200 ml に溶解した。別にキサンタンガム (サンエース, 三栄化学工業社製) 1 g を精製水 50 ml に溶解し高粘度水溶液とした。両水溶液を充分攪拌しながら混合し、以下実施例 1 と同様に処理してオフロキサシンとキサンタンガムとからなる複合体の粉末を得た。

試験例 1

(1) 実施例 1 で得られた複合体	150 mg
結晶セルロース	34 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	60 mg

表 1 から明らかなように、オフロキサシンと C V P とからなる複合体を含有する錠剤については主薬であるオフロキサシンの溶出遅延効果が認められ、本複合体は優れた徐放効果を有することが確認された。

試験例 2

(1) 実施例 2 で得られた複合体	150 mg
結晶セルロース	34 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	60 mg
ステアリン酸マグネシウム	6 mg
計	250 mg

上記処方に従って混合した後打錠し、1錠あたり 250 mg の錠剤を得る。

(2) オフロキサシン	75 mg
カラギーナン	75 mg
結晶セルロース	34 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	60 mg
ステアリン酸マグネシウム	6 mg
計	250 mg

上記処方に従って混合した後打錠し、1錠あた

ステアリン酸マグネシウム

6 mg

計 250 mg

上記処方に従って混合した後打錠し、1錠あたり 250 mg の錠剤を製造する。

(2) オフロキサシン	50 mg
結晶セルロース	34 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	160 mg
ステアリン酸マグネシウム	6 mg
計	250 mg

上記処方に従って混合した後打錠し、1錠あたり 250 mg の錠剤を製造する。

(3) (1) 及び (2) の錠剤について溶出試験を行い、主薬であるオフロキサシンの溶出率 (%) を求めた。結果を表 1 に示した。

表 1

時間(分)	3	5	10	20	30	60	90	150
溶出率 (%)								
(1) の錠剤	7.8	16.0	30.1	44.4	58.0	74.0	85.0	93.2
(2) の錠剤	54.4	83.9	87.8	90.6	—	89.3	89.2	92.6

(バドル法, 100 rpm, 37°C, 日局第 2 液)

り 250 mg の錠剤を得る。

(3) オフロキサシン	75 mg
結晶セルロース	34 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	135 mg
ステアリン酸マグネシウム	6 mg
計	250 mg

上記処方に従って混合した後打錠し、1錠あたり 250 mg の錠剤を得る。

(4) (1), (2) 及び (3) の錠剤について溶出試験を行い、主薬であるオフロキサシンの溶出率 (%) を求めた。結果を表 2 に示した。

表 2

時間(分)	3	5	10	20	30	60	90
溶出率 (%)							
(1) の錠剤	5.7	12.6	30.9	58.5	82.9	97.4	99.8
(2) の錠剤	56.3	82.0	93.5	98.3	99.3	99.4	99.9
(3) の錠剤	69.0	100.1	100.2	100.3	100.3	100.6	100.1

(バドル法, 100 rpm, 37°C, 日局第 1 液)

表 2 から明らかなようにオフロキサシンとカラギーナンとからなる複合体を含有する錠剤について

は主薬であるオフロキサシンの溶出遅延効果が認められ、本複合体は優れた徐放効果を有することが確認された。

試験例 3

試験例 1 の (1) 及び (2) の錠剤について味の比較官能試験を検討した。結果を表 3 に示す。

表 3

パネラー	評 点
1	+ 1
2	+ 2
3	+ 1
4	+ 2
5	+ 2

評点

- 2 (1) の錠剤は (2) の錠剤よりかなり苦い
- 1 (1) の錠剤は (2) の錠剤より少し苦い
- 0 (1) の錠剤と (2) の錠剤では苦味において差がない
- + 1 (2) の錠剤は (1) の錠剤より少し苦い。

+ 2 (2) の錠剤は (1) の錠剤よりかなり苦い

表 3 から明らかなように、オフロキサシンと OVP とからなる複合体はオフロキサシンの有する苦味を殆んど消失していると考えられた。

4. 図面の簡単な説明

第 1 図はオフロキサシンの粉末 X 線回折図を示す。第 2 図は実施例 1 で得られた複合体の粉末 X 線回折図を示す。

